

Dixièmes rencontres nationales de la SFPML - La conception de nouveaux médicaments : de l'aspect fondamental à la valorisation industrielle, Bordeaux, 14-15 octobre 2007

SFPML = SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE DE LA MÉDITERRANÉE LATINE

Publication : Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 2007, 146, 299-352

Nouvelles approches thérapeutiques anti-inflammatoires et antiparasitaires dans les trypanosomoses

Philippe VINCENDEAU¹, Sylvie DAULOUÈDE¹, Jérôme RAMBERT¹, Denis MALVY¹, Pascal MILLET¹, Maria MAMANIMATSUDA¹, Pierrette COURTOIS¹, **Philippe HOLZMULLER**², Maryse LABASSA¹, Mohammad Djavad MOSSALAYI¹

1 EA 3677, Bases thérapeutiques des inflammations et des infections, Université

Victor Segalen Bordeaux 2. philippe.vincendeau@parasito.u-bordeaux2.fr

2 UMR IRD/CIRAD, Trypanosomoses animales, Montpellier.

La trypanosomose humaine africaine (THA) et les trypanosomoses animales sont causées par l'inoculation vectorielle de trypanosomes. Différentes espèces de glossines sont vectrices des deux trypanosomes pathogènes pour l'Homme, *Trypanosoma brucei gambiense* en Afrique de l'Ouest et du Centre, et *Trypanosoma brucei rhodesiense* en Afrique de l'Est. Au point de pique, se développe un chancre d'inoculation, puis le parasite envahit le sang et le tissu lymphatique (stade I), enfin, le franchissement de la barrière hémato-méningée définit la phase neurologique de l'affection (stade II). En raison du caractère fatal de l'évolution, le traitement est indispensable, bien que non dénué de toxicité. La suramine et la pentamidine, médicaments du stade I sont plus ou moins bien tolérés, et responsables de réactions médicamenteuses diverses. Le traitement de la phase II fait appel à un dérivé de l'arsenic, l'Arsobal®, qui est responsable, dans 5 à 10 % des cas, d'encéphalopathies arsenicales mortelles. De plus, dans les trypanosomoses, de profondes modifications du système immunitaire sont observées. Une hypergammaglobulinémie, de nombreux auto-anticorps, et un syndrome inflammatoire intense sont observés tout au long de la maladie. Ce syndrome inflammatoire, lié à une production exagérée et persistante de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , est également responsable d'une partie de la symptomatologie. En effet, il existe une corrélation entre la sévérité de la maladie et le taux de TNF- α circulant. Par ailleurs, dans les trypanosomoses animales, le rôle des radicaux libres a également été mis en évidence. C'est dire l'importance de la découverte de nouvelles approches thérapeutiques et cibles moléculaires dans les trypanosomoses. Les polyphénols végétaux possèdent de nombreuses propriétés, en particulier anti-infectieuses et anti-inflammatoires. Parmi les molécules testées, le quercétol s'est révélé très intéressant car il agit sur les deux versants de la pathologie, d'une part en possédant une activité trypanocide et, d'autre part, en inhibant la réponse inflammatoire induite par le parasite. Des études *in vitro* (cocultures parasites-cellules humaines) ont montré que l'activité trypanocide du quercétol s'exerce à des doses non toxiques pour les cellules humaines. Celle-ci est perçue pour des doses 300 fois plus élevées. L'étude de l'effet trypanocide du quercétol a révélé un nouveau mécanisme de destruction du parasite, l'apoptose, pouvant être visualisée par cryométrie de flux. Le quercétol et des molécules de structure voisine représentent donc une nouvelle approche thérapeutique très intéressante car peu toxique, peu onéreuse, et disponible dans les pays où sévissent les trypanosomoses. Différents polyphénols sont en cours d'étude, pour trouver une molécule active, susceptible de franchir la barrière hémato-méningée, et utilisable en phase neurologique de la THA.